



УДК 616.12-008.331.1-06:616.61.07

Abstract**Sychov R.O.***Zaporozhye State Medical
University,
26, Mayakovskogo av.,
Zaporozhye, 69035, Ukraine***URINE BETA-2-MICROGLOBULIN EXCRETION CHANGES
IN ESSENTIAL HYPERTENSION**

The aim of the present study was to establish clinical, diagnostic and predicted significance of beta-2-microglobulinuria as a marker of renal damage at essential hypertension and to determine the prevalence of increased urinary beta-2-microglobulin excretion in essential hypertension. The level of beta-2-microglobulinuria was measured in a group of 46 patients with essential hypertension (21 women, 25 men) and in 17 healthy subjects (as control group). Subjects with clinically significant accompanying pathology were carefully excluded during the patient's selection. The urinary albumin and beta-2-microglobulin excretion were determined by immune-enzyme assay. According to protocol of the study, all patients have undergone examination: clinical, laboratory and instrumental studies, including echocardiography, 24-h ambulatory blood pressure monitoring, investigation of renal hemodynamic by ultrasound Doppler and evaluation renal functional reserve, estimate of glomerular filtration rate according to Cockcroft-Gault formula. The beta-2-microglobulinuria value in hypertensive patients was statistically increase from that observed in normal controls. All patients with essential hypertension were distributed into two groups: with normal value ($<400 \mu\text{g/l}$) and hyperbeta-2-microglobulinuria. In the second group were registered significantly more often violation of intrarenal hemodynamic, left ventricular hypertrophy, proteinuria, decrease of glomerular filtration rate. The method of beta-2-microglobulin evaluation has enough high specificity, sensitivity in diagnostic hypertensive nephropathy. We conclude that the increased urinary beta-2-microglobulin excretion in patients with essential hypertension is a significant marker of the hypertensive nephropathy.

Keywords: beta-2-microglobulinuria, renal reserve, hypertension, myocardial remodeling, microalbuminuria.

Corresponding author: * r_s@list.ru**Резюме****Сичов Р. О.***Запорізький державний медичний
університет,
пр. Маяковського, 26,
м. Запоріжжя, 69035, Україна***ЗМІНИ УРИНАРНОЇ ЕКСКРЕЦІЇ БЕТА-2-
МІКРОГЛОБУЛІНУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ**

Метою дослідження було оцінка клініко-діагностичного і прогностичного значення бета-2-мікроглобулінурії у якості маркера ураження нирок та визначення розповсюдженості підвищеної сечової екскреції бета-2-мікроглобуліну при гіпертонічній хворобі. Рівень бета-2-мікроглобулінурії було оцінено у 46 хворих на гіпертонічну хворобу (21 жінка та 25 чоловіків) та у 17 практично здорових осіб (в якості контрольної групи). Пацієнти з супутньою патологією були виключені. Рівень альбумінурії та бета-2-мікроглобулінурії визначали імуноферментним методом. Згідно з

протоколу дослідження, усім хворим проведено ехокардіоскопічне дослідження серця, добове моніторування артеріального тиску, визначення стану ниркової гемодинаміки методом ультразвукової доплерографії та проведення функціонального ниркового резерву, оцінка швидкості клубочкової фільтрації (Cockcroft-Gault формула). Як свідчать отримані дані, значення бета-2-мікроглобулінурії у хворих на гіпертонічну хворобу виявилися статистично вищими, у порівнянні з практично здоровими особами. Далі, усі хворі були розподілені на 2 підгрупи: з нормальним (до 400 мкг/л) та підвищеним рівнем бета-2-мікроглобулінурії. В останній групі були зареєстровані значно частіше порушення інтраренального кровотоку, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, протеїнурія, зменшення гломерулярної фільтрації. Метод оцінки рівня бета-2-мікроглобулінурії (більш ніж 400 мкг/л) володіє досить високою чутливістю та специфічністю у діагностиці гіпертензивної нефропатії. Ми зазначаємо, що збільшення рівня бета-2-мікроглобулінурії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою - істотний маркер гіпертензивної нефропатії.

Ключові слова: бета-2-мікроглобулінурія, нирковий резерв, гіпертонічна хвороба, ремоделювання серця, мікроальбумінурія.

Резюме

Сычев Р.А.

*Запорожский государственный
медицинский университет,
пр. Маяковского, 26,
г. Запорожье, 69035, Украина*

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСКРЕЦИИ С МОЧОЙ БЕТА-2-МИКРОГЛОБУЛИНА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Целью исследования была оценка клинико-диагностического и прогностического значения бета-2-микроглобулинурии в качестве маркера поражения почек и определения распространенности повышенной мочевого экскреции бета-2-микроглобулина при гипертонической болезни. Уровень бета-2-микроглобулинурии был оценен у 46 больных гипертонической болезнью (21 женщина и 25 мужчин), а также у 17 практически здоровых лиц (в качестве контрольной группы). Пациенты с сопутствующей патологией были исключены. Уровень альбуминурии и бета-2-микроглобулинурии определяли иммуноферментным методом. Согласно протоколу исследования, всем больным проведено эхокардиоскопическое исследование сердца, суточное мониторирование артериального давления, определение состояния почечной гемодинамики методом ультразвуковой доплерографии и проведения функционального почечного резерва, оценка скорости клубочковой фильтрации (Cockcroft-Gault формула). Как свидетельствуют полученные данные, значение бета-2-микроглобулинурии у больных гипертонической болезнью оказались статистически выше, по сравнению с практически здоровыми лицами. Далее, все больные были разделены на 2 подгруппы: с нормальным (до 400 мкг/л) и повышенным уровнем бета-2-микроглобулинурии. В последней группе были зарегистрированы значительно более частые нарушение интраренального кровотока, гипертрофия миокарда левого желудочка, протеинурия, уменьшение клубочковой фильтрации. Метод оценки уровня бета-2-микроглобулинурии (более 400 мкг/л) обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике гипертензивной нефропатии. Мы отмечаем, что увеличение уровня бета-2-микроглобулинурии у пациентов с гипертонической болезнью - существенный маркер гипертензивной нефропатии.

Ключевые слова: бета-2-микроглобулинурия, почечный резерв, гипертоническая болезнь, ремоделирование сердца, микроальбуминурия.

Автор, відповідальний за листування: * r_s@list.ru

Вступ

На сьогодні зрозуміло, що прогноз відносно життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ), згідно серцево-судинного континууму, детермінується та чітко визначається насамперед залученістю у патологічний процес органів-мішеней і вираженістю їх структурно-функціональних змін [1].

Згідно з цього, патогенетичне значення порушення функціонального стану нирок, що є одночасно як причиною артеріальної гіпертензії (АГ), так і проявом ураження органів-мішеней, знов стала предметом дискусії, гостроту якої додає наявність тривалого періоду латентної ниркової дисфункції – доклінічного етапу ураження нирок, коли рутинні методи дослідження їх стану практично не змінені і не дозволяють лікареві судити про вираженість порушення функціонального стану нирок [2, 3, 4, 5]. Такі критерії як протеїнурія і підвищення рівня креатиніну сироватки, зазвичай свідчать вже про пізні етапи патологічного процесу у нирках, стадію гіпертензивного нефроангіосклерозу, який, в свою чергу, сприяє як розвитку хронічної ниркової недостатності, так і вказує на високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [6, 7, 8]. Основними з ранніх маркерів порушення функції нирок є зміна швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), підвищення рівня екскреції альбуміну з сечею – мікроальбумінурія (МАУ) та зниження функціонального ниркового резерву (ФНР) [6, 8]. Слід зазначити, що якщо ниркова недостатність відноситься до головних кінцевих точок АГ поряд з інсультом та інфарктом міокарду, то МАУ є незаперечною сурогатною точкою в оцінці ефективності протигіпертензивної терапії [9]. У великій кількості досліджень вивчалася прогностична роль МАУ в серцево-судинній і нирковій смертності при цукровому діабеті і АГ. У хворих з цукровим діабетом за наявності МАУ виявлена в 3-4 рази вища серцево-судинна смертність і майже 10-кратна ниркова смертність [10]. У хворих на ГХ МАУ має менше прогностичне значення, але є предиктором ураження нирок як органу-мішені [11]. Тому клініцистам особливо важливо виявляти початковий період ренальної дисфункції, коли патогенетичне лікування дозволяє упові-

лнити процес деструкції ниркових клубочків і принципово змінити долю пацієнта, знижуючи кардіоваскулярний ризик виникнення ускладнень [2, 7, 12]. Більш того, слід зазначити, що при призначенні лікування та оцінки його ефективності теж необхідно враховувати функціональний стан нирок [12]. Більшість авторів у патогенезі розвитку гіпертензивної нефропатії, зокрема таких її проявів, як зміна ШКФ і МАУ, провідну роль відводять капілярно-гломерулярним порушенням по відношенню до яких дисфункції тубулярного апарату нефрону і перебудови в інтерстиціальній тканині нирок є вторинними [3, 13, 14, 15]. Разом з цим є очевидні відомості, які вказують на раннє залучення каналців до патологічного процесу при ГХ [13, 14, 16]. У 1990 р. Tomlinson P.A. одним з перших запропонував як клінічний тест дисфункції каналців використовувати бета-2-микроглобулін (бета-2-МГ) [17]. Присутність цього низькомолекулярного білку в сироватці обумовлена процесами деградації і репарації окремих елементів клітин, бета-2-МГ вільно проходить через мембрану ниркових клубочків при фільтрації, а потім близько 99,8% реабсорбується у проксимальному відділі ниркових каналців. При порушеннях функції каналців його екскреція різко зростає [18]. Необхідно підкреслити, що роботи, в яких оцінюються маркери ураження нирок у хворих на ГХ, як правило, традиційно присвячені такому високоінформативному показнику як МАУ, тоді як даних щодо змін екскреції бета-2-МГ з сечею при даній патології недостатньо, а отримані дані досить суперечливі [13, 16, 19, 20]. У доступній нам літературі недостатньо відображені дані щодо динаміки рівня бета-2-микроглобулінурії (МГУ) при ГХ, нечітко сформульовані основні патогенетичні механізми підвищеної екскреції бета-2-МГ у хворих на ГХ, до кінця не вивчено клініко-діагностичне значення зазначеного показника у цієї категорії пацієнтів.

Метою даного дослідження є вивчення клініко-діагностичного та прогностичного значення показника бета-2-микроглобулінурії як маркера ураження нирок при гіпертонічній хворобі.

Матеріал та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети обстежено 91 хворий на ГХ (46% жінок) у віці від 32 років до 72 року, I-II стадії захворювання з рівнем АГ I-III ступені, різного ступеня ризику, які не отримували систематичної адекватної протигіпертензивної терапії та у яких в результаті комплексного клініко-лабораторного і інструментального досліджень були відсутні дані, що свідчать про наявність клінічно виражених хронічних захворювань нирок. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб. Всі обстежені виразили згоду на участь в проведенні дослідження. Добове моніторування артеріального тиску (АТ) проводили за допомогою апарату «Cardiotens-01» («Meditech», Угорщина). Визначали варіабельність АТ окремо за денний та нічний періоди для САТ та для ДАТ, а також розраховували абсолютну величину та швидкість ранкового підйому АТ.

Дослідження ниркової гемодинаміки проводили в горизонтальному положенні хворого на апараті «Sonoline Versa Plus» (SIEMENS, Німеччина), із застосуванням колірної доплерівської картування і імпульсної хвильової доплерографії конвексним датчиком. ШКФ розраховували стандартно за формулою Cockcroft-Gault, при ШКФ >120 мл/хв. розцінювали стан нирок як гіперфільтрацію, рівень менш ніж 80 мл/хв. – як зниження ШКФ. Дослідження ФНР, який є клінічним маркером внутрішньогломерулярної гіпертензії, проводили всім обстежуваним, використовуючи показники ШКФ за кліренсом ендogenous креатиніну до і після проведення перорального навантаження білком в умовах адекватного водного режиму згідно модифікованій методиці [6]. ФНР, кількісною мірою якого є різниця між ШКФ, що стимулює, і її базальним рівнем, виражена у відсотках від початкового рівня ШКФ, розраховували по формулі $\text{ФНР} = ((R2 - R1) / R1) * 100\%$, де R1 – початкова величина ШКФ, R2 – значення ШКФ після проведення проби.

Ехокардіографічне дослідження проводили на цифровому доплеровському ультразвуковому сканері "Ultima Pro-30" (RADMIR, Україна) за стандартним протоколом. Нормовану за площею поверхні тіла величину маси міокарду лівого шлуночка (іММЛШ) розраховували по Devereux R. і соавт. (за нормальні величини ІММЛШ вважали показники для чоловіків <125 г/м², для жінок <110 г/м²), відносну товщину

стінки лівого шлуночка (ВТС) оцінювали за A.Ganau.

Порівняння груп за якісною бінарною ознакою проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць зв'язаності. У разі розподілу, що відрізняється від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували критерій Mann-Whitney U для двох незв'язаних вибірок, для більшого числа – критерій Kruskal-Wallis H з подальшим порівнянням за Games-Howell. Зв'язок між кількісними показниками оцінювали за допомогою кореляційного (коефіцієнт Spearman) та регресійного аналізів. Результати дослідження представлені у вигляді медіани і межквартильного розмаху (25 та 75 перцентилі) в дужках. Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету програм «SPSS 15», «Microsoft Excel 2003» та «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc.), для всіх видів аналізу статистично достовірні вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі рівня екскреції бета-2-мг з сечею у осіб контрольної групи отримані наступні результати: характер розподілу отриманих значень показника мгу відрізняється від нормального (статистика різниць Kolmogorov-Smirnov 0,176 при вірогідності Lilliefors 0,171, критерій нормальності Shapiro-Wilk W склав 0,85 $p=0,11$). Значення МГУ коливались від 7 до 316 мкг/л і складали в цілому по групі практично здорових осіб 121 (22; 162) мкг/л, причому у 2 обстежених концентрація бета-2-МГ в зібраному аналізі сечі виявилась нижче діапазону величин для імуноферментної методики визначення сечової концентрації мікропротеїнів. Ми розраховували референтні значення для верхньої межі МГУ для норми, яке відповідає 99 перцентилю значень вибірки практично здорових осіб і складає близько 400 мкг/л (402 мкг/л). У хворих на ГХ рівень МГУ склав 320 (118; 820) мкг/л, що достовірно перевищує аналогічні показники практично здорових осіб в 2,6 рази. Всіх хворих з ГХ ми розділили за рівнем МГУ на 2 підгрупи: з нормальним рівнем (21 пацієнт) та надмірною екскрецією (більше розрахованого значення 400 мкг/л) екскрецією бета-2-МГ з сечею – 25 осіб. Отримані підгрупи були співставні за статтю (співвідношення жінки/чоловіки: 10/11 та 12/13 для 1 та 2 групи, відповідно), віком (1 група 47 (46; 57,5) років і 2-а – 52 (45,5; 60,5) років), стадією захворювання (в обох групах переважну більшість складали пацієнти з II стадією ГХ) та

ступенем АГ. При аналізі отриманих даних з'ясувалося, що пацієнти 2 підгрупи характеризувалися достовірно високими відмінностями за індексами васкулярної резистентності ниркових судин (у хворих цієї підгрупи RI і PI СГНА (на 7,81% і 10,62%) і RI і PI МГНА (на 9,23% і 11,54%)) виявився вище порівняно з 1 групою. Були зареєстровані також достовірні відмінності за показником величини екскреції альбуміну з сечею (20,31 (18,7; 21,39) мг/л і 334 (96,64; 615,06) мг/л, відповідно, причому частота виявлення протеїнурії була достовірно вище у 2 підгрупі – χ^2 6,83 при $p=0,009$). За показником ШКФ (Cockcroft-Gault) групи достовірно не відрізнялися, що пояснювалося наявністю у 2 групі як пацієнтів з початково зниженою ШКФ, так і хворих з наявністю гіперфільтрації, що, в цілому, нівелювало знижену фільтраційну здатність нирок в цій групі, але при подальшому аналізі окремо частоти виявлення зниженої ШКФ та гіперфільтрації, отримані дані, які свідчать, що у хворих на ГХ із збільшенням МГУ достовірно частіше фіксується патологічні зміни ШКФ, переважно зменшення ШКФ. У той же час при аналізі ФНР були виявлені наступні закономірності: частота виявлення порушеного ФНР (зниженого та виснаженого) у пацієнтів 2 групи достовірно була вище, ніж у 1-й (χ^2 5,29, $p=0,021$). Більш того, слід зазначити, що ФНР у пацієнтів 2 групи в середньому склав 2,11 (-0,66; 5,28)%, що менш ніж у 2 рази від показника при нормальної екскреції бета-2-МГ з сечею – 1 група (5,36 (3,57; 6,78)%). Аналіз варіантів добового ритму АТ відповідно до групи, показав, що частоти типів «dipper», «non-dipper», «night-reaker» та «over-dipper» в першій групі склали 45,45%, 27,27%, 0% та 27,27%, відповідно, в другій групі зазначені показники склали 28,57%, 45,71%, 22,86% і 2,86%, що свідчить про достовірно більшу поширеність порушень циркадного фізіологічного ритму АТ у пацієнтів з підвищеною екскрецією бета-2-МГ та вказує на значно більші передумови для ураження органів-мішеней та розвитку серцево-судинної патології у хворих зазначеної групи. Цікаві дані були отримані під час аналізу змін структурно-функціональної перебудови серця при ГХ в залежності від рівня МГУ: так ІММЛШ в 1 групі склав 89,36(80,38;93,98) г/м², що на 67,48% менше, ніж у хворих з гіперМГУ (149,66(125,96;168,37) г/м². Слід зазначити, що поширеність концентричної і ексцентричної гіпертрофії, найбільш несприятливих варіантів

ремоделювання серця за ризиком виникнення кардіоваскулярних ускладнень, також достовірно частіше реєструвалась у пацієнтів групи 2 порівняно з 1-ю (χ^2 склав 9,67 при $p=0,002$).

Для виявлення і оцінки ступеня взаємозв'язку між досліджуваними показниками і рівнем МГУ, нами був проведений кореляційний аналіз, результати якого дозволили відзначити позитивний кореляційний взаємозв'язок між індексами навантаження АТ (особливо для ДАТ), з одного боку, і значенням МГУ, з іншого (для ІПГДАДн–МГУ R склав 0,52, для ІЧГДАДдоб і ІЧГДАДн 0,47 та 0,5, відповідно). Взаємозв'язок між ІММЛШ та величиною МГУ також мав прямопропорційний характер, коефіцієнт кореляції для цієї пари склав 0,43. Зв'язок між величиною RI і PI СГНА та RI і PI МГНА і показником екскреції бета-2-МГ виявився також достовірним, але менш щільним ($R=+0,29$, $+0,31$ та $+0,34$ і $+0,35$, відповідно, $p<0,05$ в усіх випадках), для S/D R склав 0,3. Для ФНР та фракції викиду на відміну від інших, взаємозалежність з МГУ мала зворотнопропорційний характер ($R=-0,44$ і $-0,22$, відповідно), тобто у міру зниження ФНР (збільшення проявів інтрагломерулярної гіпертензії) рівень концентрації бета-2-МГ у сечі достовірно зростає).

Далі, з метою оцінки характеру взаємозв'язку між показниками, які відображають функціональний стан нирок, і побудови функціональної залежності між змінними, що вивчаються, нами був проведений регресійний аналіз, в ході якого за незалежний аргумент приймали рівень екскреції альбуміну з сечею – показник, який адекватно відображає процес ураження нирок у хворих на ГХ [6, 14, 15], а в якості залежної змінної розглядали величину бета-2-МГУ. Виявилось, що отримане співвідношення між змінними з достатнім ступенем точності і адекватності апроксимувалося моделлю регресії поліноміального характеру:

альбумінурія (АУ) = $-43,45 + 624,57 \cdot \text{МГУ} - 121,05 \cdot \text{МГУ}^2$. Таким чином, нами продемонстрована статистично достовірний тісний взаємозв'язок між рівнем бета-2-МГУ і екскрецією альбуміну з сечею у хворих на ГХ і дозволяє використовувати показник бета-2-МГУ як маркер ураження нирок при ГХ (згідно високого значення коефіцієнту детермінації).

Для встановлення діагностичної цінності методу визначення гіпербета-2-МГУ (екскреція бета-2-МГ ніж 400 мкг/л) в якості маркера гіпертензивної нефропатії у хворих на ГХ, ми про-

вели визначення таких показників як чутливість, специфічність, позитивна і негативна значущість методу. Як еталонний метод, використовували рівень МАУ, традиційного і загальноприйнятого лабораторного показника порушення функціонального стану нирок. На підставі порівняння результатів, отриманих при визначенні мікроальбуміну і бета-2-МГ у сечі, визначали необхідні для розрахунку показників початкові дані: число дійснопозитивних (кількість хворих на ГХ з нефропатією, яка діагностована як еталонним, так і методом, що пропонується), дійснонегативних результатів (кількість пацієнтів без ураження нирок за даними як еталонного, так і методу, який тестується) та число хибнопозитивних (кількість хворих з гіпертензивною нефропатією, які виявлені методом з оцінкою рівня МГУ, у обстежуваних без ураження нирок згідно величини МАУ) і число хибнонегативних результатів (кількість випадків відсутності ниркової дисфункції за даними методу з оцінкою рівня МГУ у хворих із встановленою гіпертензивною нефропатією еталонним методом). Як свідчать отримані нами дані, метод діагностики гіпертензивної нефропатії за рівнем екскреції бета-2-МГ з добовою сечею (більш, ніж 400 мкг/л), володіє досить високою чутливістю ($Se=85\%$), специфічністю ($Sp=83,33\%$) та достатньою позитивною і негативною прогностичністю ($PVP=97,14\%$ і $PVN=45,45\%$) у відношенні діагностики нефропатії при ГХ.

Отримані нами дані узгоджуються з деякими роботами інших дослідників, у тому числі і з Леоновою М.В. та співав., які у своєму дослідженні зареєстрували підвищення цього білку поверхневих антигенів клітинних ядер у хворих на ГХ, причому за динамікою цього мікропротеїну автори оцінювали ефективність терапії на тлі лікування спіраприлом [21]. Поляков Л.М. та співавт. також зазначали, що визначення низькомолекулярних білків сечі (бета2- і альфа1-МГ, білку, який зв'язує ретинол, сечового білка-1) є цінним клінічним інструментом щодо оцінки функціональних порушень нирок у дорослих та дітей [17]. В той час Е. Евсиков і соавт. при обстеженні близько 3 тис. хворих на ГХ з різним ступенем АГ, виявили більш ніж у 30% пацієнтів підвищений рівень екскреції бета-2-МГ з сечею, пояснюючи це гіпердіагностикою ГХ та пов'язуючи отримані дані з наявністю у цієї групи осіб з первинним ураженням нирок та симптоматичною АГ [14]. Арабідзе Г.Г. і співавт. також не виявили достовірних відміннос-

тей в рівні екскреції бета-2-МГ з сечею при ГХ, на відміну від пацієнтів з ренопаренхіматозною АГ, у яких зафіксовано достовірне підвищення рівня бета-2-МГУ, що дозволяє, на думку авторів, використовувати вказаний показник як диференціально-діагностичний критерій між вищезгаданими нозологіями [2]. Незважаючи на це, Вільчинська М.Ю. і співавт. відзначили в своїй роботі статистично достовірне підвищення рівня екскреції бета-2-МГ у гіпертензивних хворих з низькою активністю реніну плазми порівняно з пацієнтами з нормореніємією [19]. Бетехтіна В.А. і співавт. методом лазерної нефелометрії оцінювали динаміку уропротеїнів на тлі терапії різними антигіпертензивними препаратами у хворих з м'якою і помірною гіпертензією [13]. Аналіз отриманих цими авторами даних свідчив про достатню інформативність показника МГУ, який разом з екскрецією інших мікропротеїнів, дозволяє не тільки оцінити функціональний стан нирок, але і здійснювати моніторинг за ефективністю терапії та дозволяє уточнювати прогноз захворювання. На підвищений рівень екскреції бета-2-МГ з сечею при ГХ в порівнянні з практично здоровими, також указують в своїх роботах Грінштейн Ю.І. і Шабалін В.В., оцінюючи динаміку вказаного показника залежно від функціонального стану нирок. Вони дійшли висновку, що у міру погіршення резервної здатності нирок до підвищення ШКФ після проведення проби с пероральним навантаженням білком, рівень МГУ достовірно зростає [6]. Л. Руїлопе і співавт. відзначають наявність гіпербета-2-МГУ у пацієнтів з ГХ, не уточнюючи можливі механізми підвищеної екскреції цього низькомолекулярного білка і зв'язку його із ступенем АГ і стадією захворювання [4]. Підвищений рівень сечової екскреції маркерів порушення функціонального стану канальцевого епітелію при ГХ (бета-2-МГ і лізосомального ферменту N-ацетил-бета-D-глюкозамінідази) відзначали в своїх роботах Андрушко І.І. і співавт., підкреслюючи, що підвищена екскреція вказаних мікропротеїнів є достатньо раннім предиктором прогресування серцево-судинних захворювань [16]. Ці автори в своїй дисертаційній роботі також продемонстрували незаперечні факти, що у хворих на ГХ у міру збільшення концентрації гомоцистеїну в крові (незалежного фактору ризику серцево-судинних захворювань та підвищеної смертності) достовірно зростала екскреція із сечею бета-2-МГ і N-ацетил-бета-D-глюкозамінідази (маркерів тубулярних дисфунк-

кцій). В той час дані дослідження Abraham P.A. і соавт. свідчили, що вже у хворих з м'яким ступенем АГ є підвищений рівень екскреції N-ацетил-бета-D-глюкозамінідази, причому вказаний фермент статистично достовірно був взаємопов'язаний із віком пацієнтів, рівнем екскреції натрію і глюкозою крові (натщесерце), але взаємозалежність показника N-ацетил-бета-D-глюкозамінідази і рівня САТ виявилась статистично недостовірною [20].

Аналіз представлених в літературі даних, дозволяє відзначити, що підвищена екскреція бета-2-МГ може бути обумовлена рядом механізмів, серед яких: надмірна фільтрація через уражений внаслідок АГ клубочковий фільтр бета-2-МГ, що перевищує поріг реабсорбції епітелію проксимальних каналців; порушення функціонального стану каналцевого апарату нирок, обумовлене як генералізованою зміною інтра-ренальної гемодинаміки, так і порушенням кровотоку в паратубулярних капілярах за рахунок зміни тонуусу еферентних артеріол (патологічна дія ангіотензину II); нефротоксичним ефектом «профільтрованого» альбуміну на тубулоінтерстиціальну тканину з подальшим можливим формуванням фіброзу та розвитку протеїнуричного ремоделювання інтерстицію [3, 13, 15, 22, 23]. Вищеперелічені механізми формують патогенетичні передумови розвитку каналцевих дисфункцій і подальшого інтерстиціального склерозу, що, разом з пошкодженням і підвищенням проникності гломерулярного фільтру нефронів, визначає ураження нирок як органу-

мішені при ГХ в процесі формування гіпертензивної нефропатії.

Таким чином, підсумовуючи наведені вище дані, можна відзначити: проведене дослідження продемонструвало, що метод визначення екскреції бета-2-МГ як маркера гіпертензивної нефропатії може бути використаний для цієї мети як ефективний метод з високою чутливістю і специфічністю. Визначення рівня бета-2-МГУ, разом з оцінкою екскреції альбуміну з сечею, дозволяє комплексно охарактеризувати не тільки вираженість порушення проникності гломерулярного фільтру, але і дисфункцію тубулярного апарату, що дозволить в цілому оцінити ступінь залучення нирок в патологічний процес на ранньому доклінічному етапі. Виявлена висока частота і вираженість гіперМГУ при ГХ, які зростали у міру прогресування захворювання, патогенетичний зв'язок підвищеної екскреції МГУ з порушенням процесів ниркової гемодинаміки, показниками добового моніторування АТ, ступенем гіпертрофії міокарда лівого шлуночку та зниженням його насосної функції, дають підстави вважати її можливим додатковим важливим клініко-прогностичним фактором розвитку ускладнень при ГХ.

Вивчення впливу різних груп протигіпертензивних препаратів на динаміку бета-2-МГУ у хворих на ГХ дозволить оцінити органопротективний ефект терапії, а моніторинг за екскрецією бета-2-МГ з сечею на тлі лікування може використовуватися в якості критерію ефективності терапії, що є перспективною метою майбутніх досліджень..

Висновки

1. У хворих на ГХ відбувається формування гіпертензивної нефропатії, яке характеризується статистично достовірною надмірною екскрецією бета-2-МГ з сечею у порівнянні з практично здоровими особами.

2. Показник МГУ може бути використаний як адекватний маркер гіпертензивної нефропатії, як що володіє високою чутливістю, специфічністю, позитивною і негативною прогностичністю.

References (список літератури)

1. Zanchetti A, Hansson L, Clement D et al. Benefits and risk of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J. Hypertension*. 2003;21:797-804.

3. У пацієнтів з ГХ та підвищеною екскрецією бета-2-МГ реєструвалися достовірно частіше порушення інтра-ренальної гемодинаміки, функціонального ниркового резерву, васкулярної резистентності ниркових судин, у достовірно більшому відсотку виявлялися патологічні зміни циркадного ритму АТ та фільтраційної функції нирок, поширеність концентричної і ексцентричної гіпертрофії, протеїнурії, що вказує на важливе клініко-діагностичне та прогностичне значення гіпербета-2-МГУ.

2. Almazov VA, Shliakhto EV. [Essential hypertension]. Moscow, 2000. 118 p.
3. Arutiunov GP, Cherniavskaya TK, Lukicheva TI et al. [Microalbuminuria and the way of its medicament correction]. *Clinical pharmacology and therapy*. 1999;3:23-28.
4. Ruilope LM, Rodicio JL. Renal surrogation in

- essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999;21(5):609-614.
5. Valderrabano F, Gomez-Campdera F, Jones E. Hypertension as cause of end-stage renal disease: lessons from international registries. *Kidney Int. Suppl.* 1998;68:60-66.
6. Grinstein YI, Shabalin VV. [To the question about index of daily urinary β 2-macroglobulin excretion using for kidney functional status assessment in patients with essential hypertension]. *Sbornik dokladov III Sibirskoy nauchno-practicheskoi konferencii po aktual'nyim vo-prosam farmakoterapii (kardiologii)* [Proceedings of III Siberian scientific and practical conference regarding actual questions of pharmacotherapy (cardiology)]. Krasnoyarsk, 1998, pp. 53-56.
7. Preobrazhenskii DV, Marenich FV, Romanova NE. [Microalbuminuria: diagnostic, clinical and prognostic significance]. *Russian cardiology journal.* 2000;5:49-54.
8. Caetano EP, Zatz. RT, Praxedes JN. The clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis - how reliable is it? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999;14:288-290.
9. Epstein M, Parving H, Ruiopé LM. Surrogate endpoints and renal protection: focus on microalbuminuria. *Blood Pressure.* 1997;6(suppl. 2):52-57.
10. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK et al. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabet. Med.* 1995;12:149-155.
11. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S et al. Does microalbuminuria predict cardiovascular events in non-diabetic men with treated hypertension? Risk factor international study group. *Am. J. Hypertens.* 1995;8:337-343.
12. Gogin EE. [Essential hypertension]. Moscow: Medicine Publ., 1997. 400 p.
13. Bekhetina VA, Leonova MV, Belousov YuB, Rakov SS. [Comparative assessment of nephroprotective effect of hypotensive medications in patients with essential hypertension]. *Russian cardiology journal.* 1999;2:8-13.
14. Evsikov EM, Lyusov VA, Baikova OA et al. [The nature of essential hypertension]. *Russian cardiology journal.* 2000;5:4-12.
15. Nanchikeeva ML, Konechnaya EYa, Bulanov MN et al. [Possibilities of early diagnostics of kidney involvement in patients with essential hypertension]. *Ter. arkh.* 2004;9:29-34.
16. Andrushko II, Serkova VK, Pentyuk OO. [Microproteinuria as a marker of essential hypertension development and progression]. *Materialy regional'noi naukovo-practychnoi konferencii "Arterial'na hypertension: vyivlennia, poshyrenist', dyspanserizatsiya, profilaktyka ta likuvanniia".* [Proceedings of regional scientific and practical conference "Arterial hypertension: detection, prevalence, health survey, prophylaxis and treatment"]. Ivano-Frankivsk, 2003, p. 43.
17. Poliakov LM, Poteriaeva ON, Panin LE. [Enzyme linked immunosorbent assay of apolipoproteins A-I and B in the urine of patients with nephrotic syndrome]. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1999;1:18-22.
18. Bernard AM, Moreau D, Lauwerys R. Comparison of retinol binding protein and b2-microglobulin determination in urine for early detection of tubular proteinuria. *Clin. Chem. Acta.* 1982;126:1-7.
19. Vil'chinskaya MYu, Zharova EA, Nasonov EL. Ratio of humoral immunity indexes and activity of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential hypertension. *Ter. Arkh.* 1991;63(4):54-57.
20. Abraham PA, Mascioli SR, Launer CA. Urinary albumin and N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase excretions in mild hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1994;7:965-974.
21. Leonova MV, Demidova MA, Tarasov AV, Belousov YuB. [Hypotensive, organoprotective and metabolic efficacy of spirapril in patients with essential hypertension]. *Ratsional'naya farmakoterapia v kardiologii.* 2005;2:4-8.
22. Lavrenova TP. [Urinary enzymes and their importance for the diagnosis of kidney lesions (review of the literature)]. *Lab. delo.* 1990;7:3-6.
23. Lukomskaia IS, Lavrenova TP, Tomilina NA, Zubkin ML, Fedorova ND. [Diagnostic value of determining neutral alpha-glucosidase and N-acetyl-beta-D-hexosaminidase activity in the urine in kidney pathology]. *Vopr Med Khim.* 1986;32(5):112-119.

(received 23.12.2014, published online 30.03.2015)

(отримано 23.12.2014, опубліковано 30.03.2015)

